



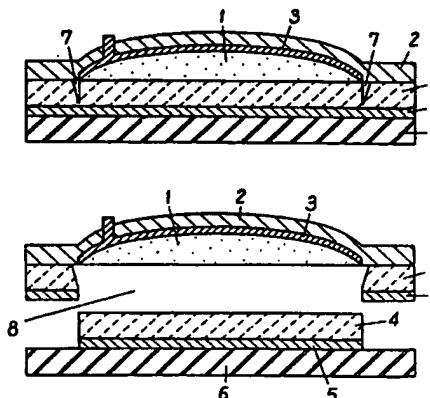
(51) 国際特許分類6 A61N 1/30	A1	(11) 国際公開番号 WO97/06847 (43) 国際公開日 1997年2月27日(27.02.97)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01614</p> <p>(22) 国際出願日 1995年8月14日(14.08.95)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 肥後成人(HIGO, Naruhito)[JP/JP] 森 健二(MORI, Kenji)[JP/JP] 中村克宏(NAKAMURA, Katsuhiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 榎本一郎(ENOMOTO, Ichiro) 〒802 福岡県北九州市小倉北区浅野1丁目2番地39号 小倉興産14号館405号 Fukuoka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: PLASTER STRUCTURE FOR IONTOPHORESIS

(54)発明の名称 イオントフォレーシス用プaster構造体

(57) Abstract

A plaster structure for iontophoresis which can stably store a bioactive substance without reducing a preset amount thereof until applied to a patient. When applied, it performs stable whole-body administration of the preset amount of the bioactive substance, and prevents interaction between an adhesive and the bioactive substance, an additive or the like, and maintains an adhesive strength of the adhesive to stay firmly on the patient during administration. The plaster structure comprises: an electrically conductive medicine storing layer (1) containing a bioactive substance; a backing layer (2) covering the medicine storing layer (1) and holding an electrode (3) thereunder; a protective layer (4) supporting the medicine storing layer (1) and being non-permeable to the bioactive substance; an adhesive layer (5) laminated on the other surface of the protective layer (4) and made of a pressure sensitive adhesive or the like that has a good skin and/or mucous membrane sticking property; a liner layer (6) laminated on the other surface of the adhesive layer (5); and a cut portion (7) formed in the protective layer (4).



(57) 要約

患者に適用するまで当初設定された量の生理活性物質を損なうことなく安定に保存でき、適用時には、当初設定された量の生理活性物質を安定して連続的に全身投与できるとともに、生理活性物質や添加剤等と接着剤との相互作用を防止し、投与中は接着剤の接着力を維持し投与中に剥がれたりすることのないイオントフォレーシス用プラスター構造体の提供を目的とする。

イオントフォレーシス用プラスター構造体は、生理活性物質を含有する導電性の薬剤貯蔵層 1 と、薬剤貯蔵層 1 を覆設し電極 3 が内设されたバッキング層 2 と、薬剤貯蔵層 1 を支持し生理活性物質に対して非透過性の保護層 4 と、保護層 4 の他面に積層された皮膚貼着性及び／又は粘膜貼着性に優れた感圧性接着剤等からなる接着剤層 5 と、接着剤層 5 の他面に積層されたライナー層 6 と、保護層 4 に形成された切り込み部 7 と、を備えた構成を有している。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GAB	ガボーン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TH	タイ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェッコ共和国		カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

イオントフォレーシス用プラスター構造体

技術分野

本発明は、経皮及び経粘膜適用の治療に好適なイオントフォレーシス用プラスター構造体に関する。更に詳細にはイオントフォレーシスの原理を用いた経皮、経粘膜薬剤投与に使用されるイオントフォレーシス用プラスター構造体であって、生理活性物質の保存安定性に優れ、また使用中は生理活性物質と接着剤層の相互作用を抑制できるイオントフォレーシス用プラスター構造体に関するものである。

背景技術

従来、皮膚や粘膜から生理活性物質を体内に吸収させる場合、経口投与と比べ、投与の簡便さ、血中濃度の維持、消化管に対する生理活性物質の副作用を回避することができる等の利点を有するため経皮又は経粘膜投与用の製剤が積極的に研究されている。なかでも、生理活性物質の経皮又は経粘膜吸収を促進する効果的な局所投薬方法としてイオントフォレーシスが注目されている。

イオントフォレーシスは生理活性物質の物理的吸収促進方法の一種であって、皮膚または粘膜に電圧を印加し、電氣的に生理活性物質を泳動させ、皮膚または粘膜から生理活性物質を投与するものである。

一般的なイオントフォレーシス用プラスター構造体は、生理活性物質を貯蔵するための薬剤貯蔵層と電極を組み合わせた構成を有するものであり、薬剤貯蔵層には、生理活性物質を一定時間体循環に連続的に制御された量を投与する目的で、あらかじめ設計された一定量の生理活性物質の他、必要に応じて種々の添加剤が安定した薬効を維持するように封入されている。

これらの要件を充たすイオントフォレーシス用プラスター構造体として、特開昭62-268569号公報や特開昭63-102768号公報、実開昭64-50844号公報、実開平2-53757号公報、特開平3-45271号公報等に種々開示されている。

しかしながらこれら上記従来の構成では、イオントフォレーシス用プラスター構造体を患者に適用するまでの間、薬剤貯蔵層より生理活性物質や添加剤等が洩れあるいは揮散して接着剤層へ浸みだし、その結果予め設定された生理活性物質より減少し薬効性や耐久性、信頼性に欠けるという問題点を有していることがわかった。また、生理活性物質や添加剤等が接着剤層へ浸み出すことにより、接着剤の皮膚や粘膜への接着力を弱め投与中に剥がれ易くなるという問題点があった。生理活性物質の放出面側に感圧性接着剤層を有するものについては、患者に適用するとき、生理活性物質や添加剤等が接着剤層と相互に作用して生理活性物質の連続的で均一な投与に重大な影響を及ぼしたり、接着剤層を劣化させ耐久性を害するという問題点があった。

本発明は上記従来の問題点を解決するもので、患者に適用するまで当初設定された量の生理活性物質を損なうことなく安定に保存でき、しかも適用時には、当初設定された量の生理活性物質を安定して連続的に全身投与できるとともに、生理活性物質や添加剤等と接着剤との相互作用を防止し、かつ接着剤の接着力を維持し投与中に剥がれたりすることのないイオントフォレーシス用プラスター構造体を提供することを目的とする。

発明の開示

この目的を達成するために本発明のイオントフォレーシス用プラスター構造体は、以下の構成を有している。

請求項第1項に記載のイオントフォレーシス用プラスター構造体は、生理活性物質を含有する導電性の薬剤貯蔵層と、薬剤貯蔵層を覆設し電極が内設された生

理活性物質に対して非透過性のバックینگ層と、薬剤貯蔵層を支持し生理活性物質に対して非透過性の保護層と、保護層の他面に積層された接着剤層と、接着剤層の他面に積層されたライナー層と、を備えた構成を有している。

請求項第2項に記載のイオントフォーシス用プラスター構造体は、請求項第1項において、接着剤層が皮膚貼着性及び／又は粘膜貼着性に優れた感圧性接着剤又はゲル粘着剤からなる構成を有している。

請求項第3項に記載のイオントフォーシス用プラスター構造体は、請求項第1項又は第2項の内いずれか1項において、薬剤貯蔵層と保護層との間に、生理活性物質に対して透過性の隔離膜層を備えた構成を有している。

請求項第4項に記載のイオントフォーシス用プラスター構造体は、請求項第1項乃至第3項の内いずれか1項において、保護層が、薬剤貯蔵層との接触面の側部周囲に形成された切り込み部を備えている構成を有している。

請求項第5項に記載のイオントフォーシス用プラスター構造体は、請求項第1項乃至第4項の内いずれか1項において、保護層が、2層以上の合成樹脂層からなる構成を有している。

請求項第6項に記載のイオントフォーシス用プラスター構造体は、請求項第4項又は第5項の内いずれか1項において、ライナー層の表面の保護層の破れ除去される部分に対応する部分が離形処理されておらず、他の部分のみが離形処理されている構成を有している。

請求項第7項に記載のイオントフォーシス用プラスター構造体は、請求項第3項乃至第6項の内いずれか1項において、バックینگ層と、隔離膜層と、接着剤層およびライナー層が薬剤貯蔵層および保護層より大きく形成され、かつ薬剤貯蔵層の周縁部のバックینگ層と隔離膜層がヒートシールされており、しかも保護層がヒートシール部より大きく形成された構成を有している。

ここで、生理活性物質としては水に溶解、分散するあらゆる主要な療法分野における療法用薬物、またはそれらの組み合わせを含み、次のものが例示として挙

げられる。麻酔薬、鎮痛薬、抗食欲不振薬 (anorexic)、駆虫薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、下痢止め、抗偏頭痛製剤、酔い止め、制吐薬、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、痒み止め、解熱薬、交感神経作用薬、キサンチン誘導体、心血管製剤例えばカルシウム輸送路遮断薬、 β -遮断薬、抗不整脈薬、降圧薬、利尿薬、全身・冠血管・末梢血管および脳血管を含めた血管拡張薬、中枢神経系興奮薬、咳および感冒用製剤、デコジェスタント (decogestant)、診断薬、ホルモン、睡眠薬、免疫抑制薬、筋弛緩薬、副交感神経抑制薬、副交感神経作用薬、精神興奮薬、鎮静薬、トランキライザー、抗炎症薬、抗関節炎薬、鎮痙薬、抗うつ薬、抗精神病薬、鎮暈薬、抗不安薬、麻酔性拮抗薬、抗パーキンソン病薬、抗癌薬、免疫抑制薬、抗ウイルス薬、抗生物質、食欲抑制薬、鎮吐薬、抗コリン作用薬、抗ヒスタミン薬、抗偏頭痛薬、ホルモン薬、避妊薬、抗血栓形成薬、利尿薬、降圧薬、心血管薬などが例示として挙げられるが、これらに限定されるものではない。

個々の生理活性物質の例としては下記のものが挙げられる。ステロイド例えば、エストラジオール、プロゲステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロンおよびそれらのエステル、ニトロ化合物等の誘電体例えばニトログリセリンおよび硝酸イソソルビド類、ニコチン、クロルフェニラミン、テルフェナジン、トリプロリジン、ヒドロコルチゾン、オキシカム誘導体例えばピロキシカム、ケトプロフェン、ムコポリサッカリダーゼ例えばチオムカーゼ、ブプレノルフィン、フェンタニール、ナロキソン、コデイン、リドカイン、ジヒドロエルゴタミン、ピゾチリン、サルブタモール、テルブタリン、プロスタグランジン類例えばミソプロストール、エンプロスチル、オメブラゾール、イミプラミン、ベンザミド類例えばメトクロプラミン、スコポラミン、ペプチド類例えば成長開放因子 (growth releasing factor)、及び、ソマトスタチン、クロニジン、ジヒドロビリジン類例えばニフェジピン、ベラパミル、エフェドリン、ピンドロール

、メトプロロール、スピロノラクトン、塩酸ニカルジピン、カルシトリオール、チアジド類例えばヒドロクロロチアジド、フルナリジン、シドノンイミン類例えばモルシドミン、硫酸化多糖類例えばヘパリン画分及び蛋白質、並びにペプチド類例えばインシュリン及びその同族体、カルシトニン及びその同族体例えばエルカトニン、プロタミン、グルカゴン、グロブリン類、アンギオテンシンⅠ、アンギオテンシンⅠⅠ、アンギオテンシンⅠⅠⅠ、リプレシン、バソプレシン、ソマトスタチン及びその同族体、成長ホルモン及びオキシトシン、並びに必要に応じそれらの化合物と薬剤学的に受容しうる酸又は塩基との塩類が好ましい。その他有効薬物は麻酔薬、ホルモン、蛋白質、鎮痛薬、又は他の低分子量カチオンである。より好ましくは、ペプチド、又はポリペプチド類のインシュリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、バソプレッシン、デスモプレッシン、プロチレリン（TRH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）、成長ホルモン放出ホルモン（GRH）、神経成長因子（NGF）およびその他の放出因子、アンギオテンシン（アンジオテンシン）、副甲状腺ホルモン（PTH）、黄体形成ホルモン（LH）、プロラクチン、血清性性線刺激ホルモン、下垂体ホルモン（例えば、HGH、HMG、HCG）、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレシストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、スーパーオキシドデスムターゼ（SOD）、フィルグラスチム（G-CSF）、バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド（VIP）、ムラミルジペプチド、コルチコトロピン、ウンガストロン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（h-ANP）等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

有効生理活性物質の主要な要件は、帯電していること、電荷を運ぶべく修飾しうること、または他の化合物と例えば疎水性相互作用によりコンプレックスを形

成し、そのコンプレックスが電荷を保有し得ること等が必要であるが、電荷を必要としない場合もある。イオントフォーシス用有効生理活性物質の適切な選択には、個々の導電率に基づく選択、例えば電流を付与した場合に溶液中で生理活性物質が移動する容易さ等が含まれる。生理活性物質は、必要に応じて2種類以上併用することも可能である。また、これらの生理活性物質は必要に応じてエステル体に誘導された化合物、アミド体に誘導された化合物、あるいはアセタール体に誘導された化合物、あるいは医学的に許容される無機塩、有機塩の形態でもって薬剤貯蔵層中に封入することも可能である。

薬剤貯蔵層中に含有される生理活性物質量は、患者に適用した際にあらかじめ設定された有効な血中濃度を有効な時間得られるように、個々の生理活性物質毎に決定され、イオントフォーシス用プラスター構造体のバック層等の大きさおよび生理活性物質放出面の面積もそれに依りて決定される。

薬剤貯蔵層中の製剤は、充分な導電性を有していればよく、水溶液、懸濁液、軟膏、ゲル又はクリーム等のいかなる製剤形態でもよい。

また、吸水紙等の紙材、ガーゼ等の布材、脱脂綿等の繊維材、合成樹脂連続発泡体、吸水性樹脂等のスポンジないし、多孔質材等の薬液含浸用吸水性部材を封入することも可能である。

生理活性物質の添加剤として、必要に応じて水、エタノール等の溶媒、ホスファジド酸誘導体、レシチン、セファリン、ポリアルキレングリコール等の乳化剤、ラウリン酸メチル、カプリン酸メチル、エイゾン、オレイン酸、1-メントール、リモネン、ハッカ油等の吸収促進剤、クロタミトン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルラウリルアミド、イソソルビトール、オリーブ油、ヒマシ油、スクワレン、ラノリン等の溶解剤または溶解補助剤、酢酸セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒ

ドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリルアルコール等の増粘剤、グリセリンモノオレイン酸、グリセリンモノラウレート、ソルビタンモノラウレート等の刺激低減剤、カラヤガム、トラガカントガム、ポリビニルアルコールおよびその部分ケン化物、ポリビニルピロリドン、ポリ（メタ）アクリレート、ポリアクリル酸及びそのナトリウム塩、ポリアクリルアミドおよびその部分加水分解物等の親水性および吸水性高分子、グリセリン等の可塑剤等を加えることも可能である。

これらの添加剤は、生理活性物質毎に最適と思われる種類および濃度が、治療上有益であり薬剤学的に許容されると認められる範囲において決定される。

また必要に応じて十分な導電性を付与するため、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸カリウム等の電解質を加えることも可能である。

バックキング層としては、少なくとも生理活性物質に対して非透過性の材料が使用される。生理活性物質や添加剤等の漏洩を防止するためである。その材料の例としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、可塑化酢酸ビニルコポリマー、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ポリアミド、セロファン、酢酸セルロース、エチルセルロース等の合成樹脂製のフィルムやシート等が単独で又は複数層積層して用いられる。また、これらの合成樹脂製のフィルムやシートは、アルミ箔のラミネートやアルミ蒸着やセラミックコートしたもの若しくはこれらの素材を積層したものも使用することが可能である。

バックキング層内には、薬剤貯蔵層に接触するようにイオントフォレーシス用の電極が内設されており、電極のバックキング層への内設あるいは導入方法は特に限定されるものではないが、プリント印刷で一体的に形成されるのが好ましい。品質の安定性を高めることができるためである。

バックキング層は、必要に応じて製剤を入れて保持するための窪みを有する。バックキング層の形状及び窪みの形状については特に限定されるものではないが、一

一般的には円形あるいは楕円形や略長方形等に形成されるのが望ましい。

電極の材料としては、銀、塩化銀、白金、白金黒、アルミニウム、鉄、鉛、カーボン、導電性ゴム、導電性樹脂等が使用できる。尚、電極の種類によっては生理活性物質による劣化等の影響を防止し、電極の耐久性を向上させるため通電性の材質からなる電極保護層を薬剤貯蔵層との間に部分的又は全面的に積層形成してもよい。

保護層としては、薬剤貯蔵層中の全ての生理活性物質成分に対して非透過性でなければならない。また、一般的にはバックリング層および隔離膜層とヒートシール可能な材料が選ばれるのが好ましい。具体的には、前記バックリング層の材料で列挙したような材料が単独層で又は複数層積層して用いられる。尚、バックリング層と保護層及び／又は隔離膜層をヒートシールする代わりに接着剤等で接着させてもよい。

接着剤層で使用される接着剤としては、感圧性接着剤又はゲル粘着剤が好適に用いられる。感圧性接着剤又はゲル粘着剤としては、患者の皮膚もしくは粘膜の表面にイオントフォーシス用プaster構造体を保持することができ、保護層に切り込み部を有する場合にはライナー層を剥離する際に保護層を切り込み部で破断するのに十分な接着力をもち、皮膚学のおよび粘膜学的に許容されるものであればよく、例えば、ポリ-2-エチルヘキシルアクリレートのようなアクリル系接着剤、ポリブチルメタクリレートのようなメタクリル系接着剤、ポリジメチルシロキサンのようなシリコン系接着剤、ポリイソプレンゴム、ポリイソブチレンゴム、ポリブタジエンゴム、天然ゴムのようなゴム系接着剤、ポリビニルアルコール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、及びその架橋体、アルギン酸ナトリウム及びその架橋体、セルロース誘導体等が使用される。

ライナー層としては、プラスチックフィルム、セルロースフィルム等の合成樹脂製のフィルム又はシートが好適に用いられる。尚、必要に応じて生理活性物質

や添加剤等に対して非透過性のものが用いられる。一般的には保護層の破れ除去される部分に対応する部分が離形処理されておらず、他の部分のみがシリコーン処理またはフルオロカーボン処理等で離形処理されているフィルム又はシートか、若しくは離形処理されていない該フィルムの上に保護層の破れ除去される部分と同等かもしくはそれより僅かに小さく打ち抜かれた離形処理されたフィルムやシートを積層した複合層を使用することができる。

生理活性物質や添加剤等に対して透過性の隔離膜層としては、一般的には前記バックリング層と接着可能な生理活性物質や添加剤等に対して透過性の層が用いられ、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン誘導体、エチレン-酸酸ビニル共重合体、エチレン-ポリビニルアルコール共重合体、フッ素樹脂、アクリル樹脂、エポキシ樹脂、セルロース、発泡ポリイソブレンゴム等からなる多孔質フィルムやシート等が使用される。

本発明のイオントフォレーシス用プラスター構造体は、電流発生回路および電源装置と接続されるものであるが、電流発生回路および電源装置はイオントフォレーシス用プラスター構造体と分離されて接続コード等で接続されてもよく、また該プラスター構造体と一体化されていてもよい。

一体化して用いる場合は、小型で軽量のものならば種類のいかなを問わないが、通常、ボタン状電池、シート状電池が好適に使用される。

イオントフォレーシス用プラスター構造体に要求される電流値は、通常、 $0.001 \sim 10 \text{ mA/cm}^2$ 、好ましくは $0.01 \sim 1 \text{ mA/cm}^2$ であり、電池の出力は皮膚とイオントフォレーシス用プラスター構造体との接触面積にもよるが大略 $0.5 \sim 1.8 \text{ V}$ 程度、好ましくは $3 \sim 9 \text{ V}$ である。従って、所要の場合はこれらの軽量電池を数個配設又は数枚積層或いはチップ化された増幅素子等を組み合わせ使用してもよい。

又、所要により定電流素子や通電を表示する発光素子等を付加してもよい。

本発明のイオントフォレーシス用プラスター構造体は生理活性物質の特性に合わせ、陽極または陰極のどちらにも使用できる。また、必要に応じて、陽極と陰極の両方に同時に使用することも可能である。

この構成によって、薬剤貯蔵層がバックング層と保護層で完全に密封されているので、生理活性物質や添加剤等の漏洩を防止できる。保護層の薬剤貯蔵層との当接面の側部の周囲に切り込み部が形成されている場合は、ライナー層を引き剥がすだけで生理活性物質の放出路を簡単に形成することができる。更に、切り込み部に縦スリットを形成した場合は簡単な作業で確実に生理活性物質の放出路を形成することができる。

薬剤貯蔵層と保護層との間に隔離膜層を有している場合は、生理活性物質の投与量を制御することもできる。保護層やライナー層、バックング層が2層以上の合成樹脂層からなる場合は、接着性やバリアー性を増強することができるとともに機械的強度に優れ耐久性も増すことができる。

ライナー層に離形処理部を形成した場合は、該積層部と離形処理部での接合力が著しく異なるので、離形処理部を引っ張ることにより生理活性物質放出路を容易に形成することができる。

バックング層、隔離膜層、接着剤層およびライナー層が薬剤貯蔵層および保護層より大きく、薬剤貯蔵層の周縁部のバックング層と隔離膜層がヒートシール等で接着されており、しかも保護層がヒートシール等の接着部より大きく形成されている場合は、保護層に切り込み部を形成しなくてもライナー層を引き離すだけで生理活性物質の放出路を簡単に形成することができる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の第1実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の斜視図である。

第2(a)図は、本発明の第1実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体の中心部の要部縦断面図である。

第2(b)図は、本発明の第1実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体の生理活性物質放出路を形成した状態を示す中央部の要部縦断面図である。

第3(a)図は、ダイカット刃で形成した切り込み部を有する保護層の斜視図である。

第3(b)図は、その中央部の要部断面図である。

第4(a)図は、他の応用例の1つであるミシン目状の切り込み部を有する保護層の斜視図である。

第4(b)図は、その中央部の要部断面図である。

第5(a)図は、他の応用例の1つであるミシン目状の切り込み部の一部に更に円周方向に向けて形成された縦スリットを備えた保護層の斜視図である。

第5(b)図は、その中央部の要部断面図である。

第6図は、本発明の第2実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の要部中央縦断面図である。

第7図は、本発明の第3実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の要部中央縦断面図である。

第8図は、本発明の第4実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の要部中央縦断面図である。

発明を実施するための最良の形態

以下本発明の一実施例について、図面を参照しながら説明する。

(実施例1)

第1図は本発明の第1実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の斜視図であり、第2(a)図は第1実施例のイオントフォレーシス用プラス

ター構造体の中央部の要部縦断面図であり、第2(b)図は第1実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体の生理活性物質放出路を形成した状態を示す中央部の要部縦断面図である。

1aは第1実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体、1は生理活性物質や添加剤等を含有する導電性の薬剤貯蔵層、2は薬剤貯蔵層1を覆設するバック層、3はバック層2の内壁にプリント印刷等で内設され薬剤貯蔵層1に接し薬剤貯蔵層1に通電するイオントフォレーシス用の電極、4は上面で薬剤貯蔵層1を支持しその周縁部でバック層2と各種の接着方法（好ましくは剥離不可能で永続的なヒートシールが望ましい）で密着された生理活性物質や添加剤等に対して非透過性のポリエステル等からなる保護層、5は保護層4の下面全体に積層された好ましくは皮膚又は粘膜に好適な貼着性を示すアクリル系樹脂接着剤等の感圧性接着剤又はポリビニルアルコール等のゲル粘着剤からなる接着剤層、6は接着剤層5の下面全体に積層され必要に応じて側部に剥離用摘み部が形成されたライナー層、7は保護層4の薬剤貯蔵層1の対向面側で薬剤貯蔵層1の周囲に切り込み形成された切り込み部、8はライナー層6の剥離によって開放される生理活性物質放出路である。

次に、切り込み部7の製造方法を第3図乃至第5図を用いて説明する。第3(a)図はダイカット刃で形成した切り込み部を有する保護層の斜視図であり、第3(b)図はその中央部の要部断面図であり、第4(a)図は他の応用例の1つであるマシン目状の切り込み部を有する保護層の斜視図であり、第4(b)図はその中央部の要部断面図、第5(a)図は他の応用例の1つであるマシン目状の切り込み部の一部に更に円周方向に向けて形成された縦スリットを備えた保護層の斜視図であり、第5(b)図はその中央部の要部断面図である。

保護層4は切り込み形成層4aと補強層4bの積層物からなっている。生理活性物質や添加剤等の漏洩を防止するとともに機械的強度を付与し破れ等を防止するためである。切り込み形成層4aをダイカット刃を用いてカットし切り込み部

7aを入れる。この際、補強層4bに貫通された箇所があってはならない。尚、保護層4の肉厚を厚くした場合やダイカット機が高精度を有する場合は、保護層4は積層物に代え単一の樹脂で形成してもよい。また、切り込み部7の他の製造方法として、第4図に示すように、所定の形状にミシン目状の切り込み部7bを入れた切り込み形成層4aと、ミシン目状の切り込み部7bの入っていないヒートシール可能な合成樹脂製のフィルムやシートとを積層して作製してもよい。また、第5図に示すように保護層4の引裂除去を容易にするためミシン目状の切り込み部7bに更に円周方向に向けて縦スリット7cを設けてもよい。

以上のように構成された本実施例のイオントフォーシス用プラスター構造体について、以下その動作について説明する。

イオントフォーシス用プラスター構造体を患者に適用するまでの間、バックリング層2と保護層4が封着されているので、薬剤貯蔵層1からの生理活性物質と添加剤等の揮散及び洩れを防止することができる。また患者に適用する際は、ライナー層6を剥離するだけで、保護層4の切り込み部7により囲まれる部分はライナー層6と共に簡単に除去され生理活性物質放出路8を形成することができる。切り込み部7の周縁部の保護層4および接着剤層5はそのまま残存するので患部に緊着することができる。接着剤層5は生理活性物質の放出路には残存しないので、これにより生理活性物質放出の際、生理活性物質や添加剤等と接着剤は相互作用を防止できる。

尚、保護層4の切り込み部は、第3図の実施態様と反対側、すなわち薬剤貯蔵層1側と反対側に切り込み部7を形成してもよい。保護層4が肉厚の場合や機械的強度の大きい合成樹脂等からなる場合に、切り込み部7の外周の保護層4がバックリング層2で保持されているので、ライナー層6を剥離する際の剥離力が切り込み部の内側の保護層4を容易に切り離し生理活性物質放出路8を形成することができる。

(実施例2)

第6図は本発明の第2実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の要部中央縦断面図である。

第2実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体I bが第1実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体I aと異なる点は、薬剤貯蔵層1の下面および薬剤貯蔵層1の少なくとも周縁部のバックingham層2の下面に接して隔離膜層9が形成されている点である。隔離膜層9の厚みは、1～500 μ m、好ましくは10～200 μ mが好ましい。10 μ mより薄くなるにつれ生理活性物質の放出量が多すぎ、皮膚刺激性が強すぎる場合があり、また200 μ mを越えるにつれ生理活性物質の放出量が少なすぎ投与時間を必要以上に要するのでいずれも好ましくない。隔離膜層9の空隙率および細孔の大きさは、薬剤貯蔵層1中に封入する生理活性物質毎にその放出の制御目的に応じて任意に定める事ができる。バックingham層2と隔離膜層9と保護層4の接着方法は、限定されるものではないが、一般的には剥離不可能で永続的なヒートシールが望ましい。生理活性物質や添加剤等の漏洩を防止するためである。

以上のように本実施例によれば、薬剤貯蔵層1と保護層4との間に隔離膜層9を備えているので、生理活性物質の投与を最適の投与量に制御できる。また、生理活性物質の投与量を調節できるので皮膚刺激性を緩和することができる。

(実施例3)

第7図は本発明の第3実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の要部中央縦断面図である。

第3実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体I cが第1実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体I aと異なる点は、ライナー層6の接着剤層5側の表面の保護層4の破れ除去される部分に対応する部分を除いた周縁部に離形処理部10を有している点である。

本実施例は以上のように構成されているので、保護層4の切り込み部7により囲まれた部分のみライナー層6と接着剤層5の接着力が増大し、離形処理部10

では接着力が弱い。これにより切り込み部 7 により保護層 4 を極めて容易に隔離でき生理活性物質放出路を形成することができる。

(実施例 4)

第 8 図は本発明の第 4 実施例におけるイオントフォレーシス用プラスター構造体の要部中央縦断面図である。

第 4 実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体 1 d が第 1 実施例や第 2 実施例のイオントフォレーシス用プラスター構造体 1 a, 1 b と異なる点は、薬剤貯蔵層 1 を囲繞してイオントフォレーシス用の電極 3 を内設したバッキング層 2 と隔離膜層 9 が保護層 4 の周側部でヒートシールされたヒートシール部 11 を備えるとともに、保護層 4 に切り込み部がなく、かつバッキング層 2、隔離膜層 9、接着剤層 5 およびライナー層 6 は薬剤貯蔵層 1 および保護層 4 より径が大きく、しかも保護層 4 がヒートシール部 11 より径が大きく形成されている点である。

本実施例は以上のように構成されているので、患者に適用するまでの間、薬剤貯蔵層 1 からの生理活性物質の揮散及び洩れを防ぎ、また患者に適用する際、ライナー層 6 の剝離を極めて容易に行うことができ、保護層 4 がライナー層 6 と共に除去され、生理活性物質放出路を形成する。このとき保護層 4 の周縁部にのみ接着剤が残存するため、生理活性物質の放出の際、生理活性物質や添加剤等と接着剤の相互作用による悪影響を防止できる。

産業上の利用可能性

以上のように本発明は構成されているので、以下のような優れた効果を有したイオントフォレーシス用プラスター構造体を実現できるものである。

(1) 薬剤貯蔵層がバッキング層と保護層で完全に密封されているので、保存中の生理活性物質や添加剤等の洩れおよび揮散を十分に抑制するため、安定に保存ができ、当初設計された量の生理活性物質を安定して投与することができる。

(2) 保護層に切り込み部が形成されているので、ライナー層を引き剥がすだけで極めて簡単に生理活性物質放出路を形成でき、施術作業の作業性を著しく向上させることができる。

(3) また、簡単に生理活性物質放出路を形成できるので生理活性物質放出路を形成する際従来のような生理活性物質や添加剤等を洩らす等の事故を防止でき、施術効率を向上させることができる。

(4) 薬剤貯蔵層と保護層との間に隔離膜層を備えている場合は、上記(1)乃至(3)の効果に加え生理活性物質の放出量も制御できる。

(5) ライナー層の表面の保護層の破れ除去される部分に対応する部分の周縁部が離形処理されている場合は、離形処理部が取手になるので、生理活性物質放出路の形成作業の作業性を著しく向上させることができる。

(6) 薬剤貯蔵層を直接患部に当接できるので、感圧性接着剤による影響を受けることなく生理活性物質の投与ができる。

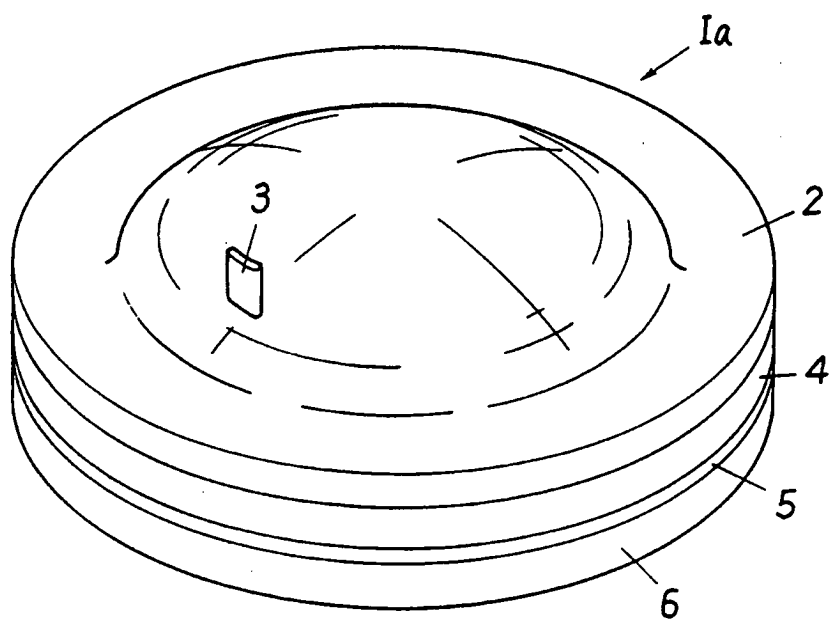
このような優れた効果を有する本発明のイオントフォーシス用プラスター構造体は、人体皮膚または粘膜に貼付し電圧を印加することにより、目的とする優れた治療効果をいかに発揮し、医薬産業上大変有用な医薬製剤である。

請求の範囲

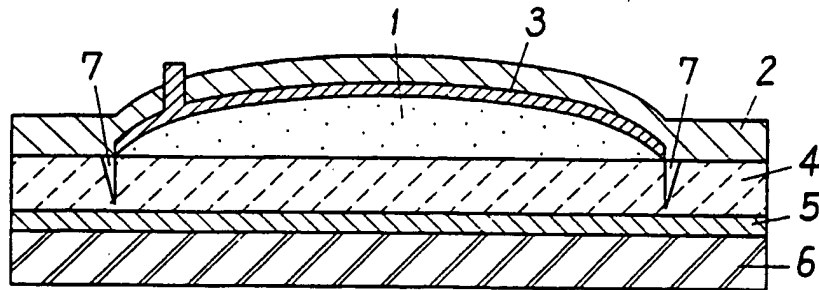
1. 生理活性物質を含有する導電性の薬剤貯蔵層と、前記薬剤貯蔵層を覆設し電極が内设された前記生理活性物質に対して非透過性のバックング層と、前記薬剤貯蔵層を支持し前記生理活性物質に対して非透過性の保護層と、前記保護層の他面に積層された接着剤層と、前記接着剤層の他面に積層されたライナー層と、を備えたことを特徴とするイオントフォレーシス用プaster構造体。
2. 前記接着剤層が感圧性接着剤又はゲル粘着剤からなることを特徴とする請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーシス用プaster構造体。
3. 前記薬剤貯蔵層と前記保護層との間に、前記生理活性物質に対して透過性の隔離膜層を備えたことを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用プaster構造体。
4. 前記保護層が、前記薬剤貯蔵層との接触面の側部周囲に形成された切り込み部を備えていることを特徴とする請求の範囲第1項乃至第3項の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用プaster構造体。
5. 前記保護層が、2層以上の合成樹脂層からなることを特徴とする請求の範囲第1項乃至第4項の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用プaster構造体。
6. 前記ライナー層の表面の保護層の破れ除去される部分に対応する部分が離形処理されておらず、他の部分のみが離形処理されていることを特徴とする請求の範囲第4項又は第5項の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用プaster構造体。
7. 前記バックング層と、前記隔離膜層と、前記接着剤層および前記ライナー層が前記薬剤貯蔵層および前記保護層より大きく形成され、かつ前記薬剤貯蔵層の周縁部の前記バックング層と前記隔離膜層がヒートシールされており、しかも前記保護層が前記ヒートシール部より大きく形成されていることを特徴とする請求

の範囲第 3 項乃至第 6 項の内いずれか 1 項に記載のイオンフォレーシス用プラ
スター構造体。

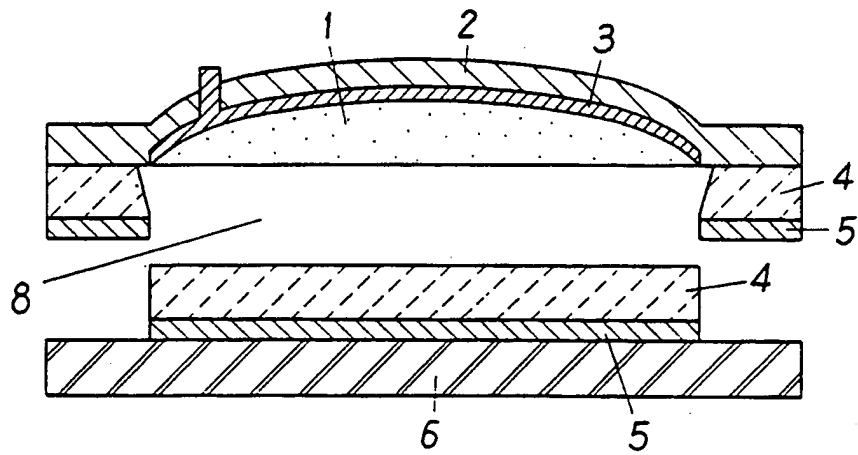
第 1 図



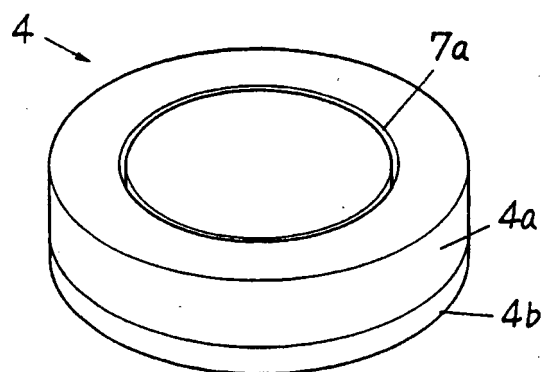
第2 (a) 図



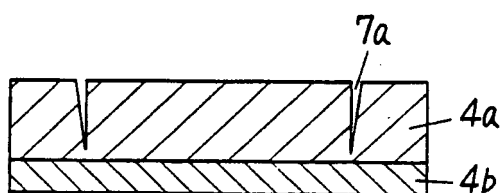
第2 (b) 図



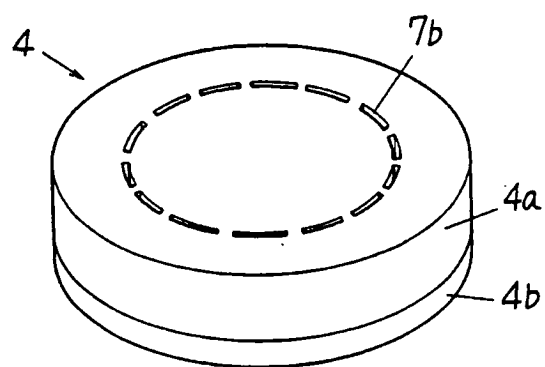
第3 (a) 図



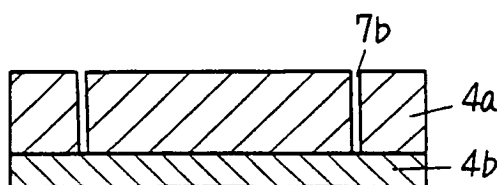
第3 (b) 図



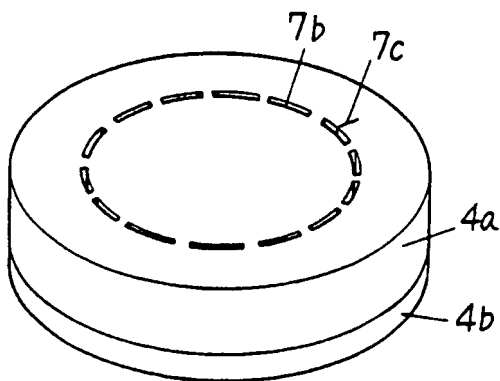
第4 (a) 図



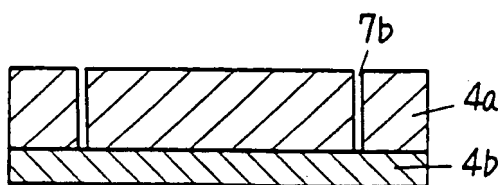
第4 (b) 図



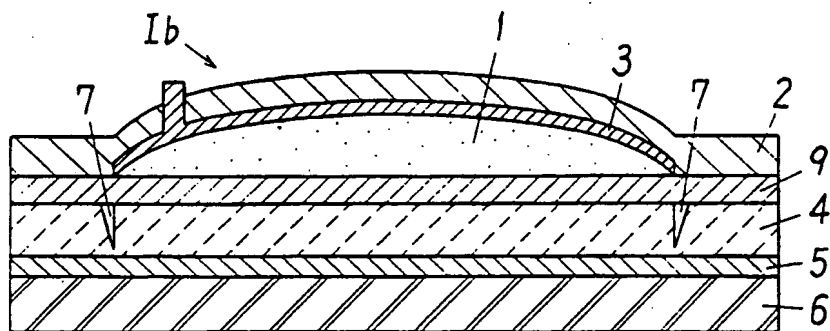
第5 (a) 図



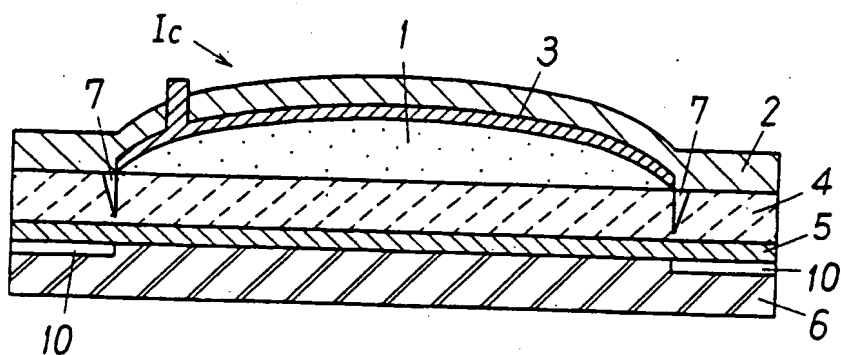
第5 (b) 図



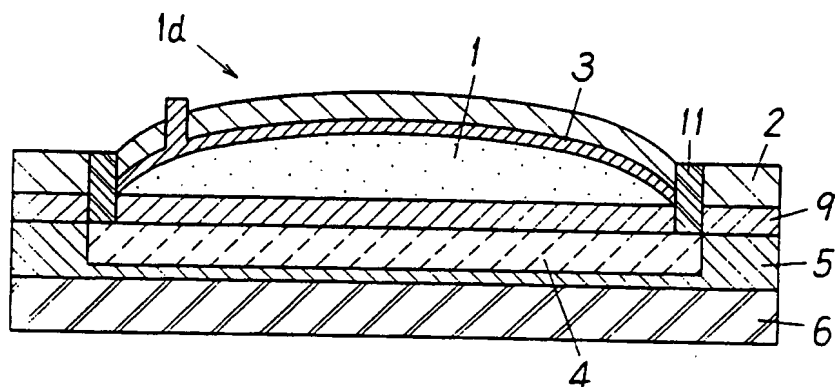
第 6 図



第 7 図



第 8 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61N1/30, A61F13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1995

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1995

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-504343, A (Medtronic Inc.), September 26, 1991 (26. 09. 91) & WO, 90/4433, A1 & EP, 400118, A1	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 11, 1995 (11. 10. 95)

Date of mailing of the international search report

October 31, 1995 (31. 10. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A61N1/30		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A61N1/30, A61F13/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1926-1995年 日本国公開実用新案公報 1971-1995年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-504343, A (メドトロニック インコーポレーテ ド), 26. 9月. 1991 (26. 09. 91) &WO, 90/4433, A1 & EP, 400118, A1	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
11. 10. 95		31.10.95
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 大橋 賢一 電話番号 03-3581-1101 内線 3453

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.